

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

91

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre THERY

Né le 24 juillet 1944 à PARIS XVIIe arr.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS D'HEPATITE VIRALE MORTELLE CHEZ UN ENFANT
DE CINQ MOIS, A LA SUITE D'UNE PERFUSION DE PLASMA.**

Président : M. R. MANDE

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre THERY

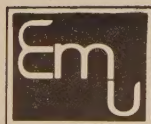
Né le 24 juillet 1944 à PARIS XVIIe arr.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS D'HEPATITE VIRALE MORTELLE CHEZ UN ENFANT
DE CINQ MOIS, A LA SUITE D'UNE PERFUSION DE PLASMA.**

Président : M. R. MANDE

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

THESI

DOCTORAT EN MEDICINE



A MA MERE in memoriam

A MON PERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur MANDE

Professeur de Pédiatrie et de Puériculture
à la Faculté de Médecine de PARIS.

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, en hommage respectueux.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre
dévouement fidèle.

A Monsieur le Docteur LAMY

Médecin Chef de Service à l'Hôpital de MONTMORENCY

En témoignage de la reconnaissance que
nous lui devons pour les années passées
dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
dévouement fidèle.

I. INTRODUCTION

En l'espace de trois décennies à peine, l'hépatite virale a pris en pathologie infectieuse une place d'une extrême importance, du fait de la fréquence croissante de la maladie, dans toutes les régions du globe.

Mais alors que les premiers cas étaient observés et décrits par les Anglo-Saxons au cours de la seconde Guerre Mondiale, chez des blessés ayant reçu des transfusions sanguines, les progrès de la virologie permirent de distinguer la forme épidémique, infectieuse, provoquée par le virus A, et la forme d'inoculation post-transfusionnelle, relevant, étiologiquement, du virus B. Il est très vite apparu que la fréquence de l'hépatite sérique augmentait parallèlement à la multiplication des transfusions de sang et de plasma.

On s'efforça alors de mieux comprendre le mécanisme étiopathogénique en cause, et de mettre au point des méthodes de prophylaxie. Mais deux faits pour nous de première importance se dégagent de la lecture de la littérature médicale mondiale consacrée aux hépatites virales sériques :

- tout d'abord, leur type évolutif : ou bien il est bénin, quoique souvent prolongé, ou bien il risque, à plus ou moins longue échéance d'affecter la redoutable forme cirrhogène. Mais dans les deux cas, on ne trouve pas d'hépatite virale d'évolution accélérée et rapidement mortelle, telle que nous l'avons observée chez notre petite malade ;
- ensuite, le caractère véritablement exceptionnel des hépatites virales post-transfusionnelles chez le petit enfant, à fortiori chez le nourrisson.

Or c'est précisément une hépatite virale fulminante, maligne, chez un nourrisson de cinq mois, que nous venons d'avoir l'occasion d'observer ; il s'agit par conséquent d'une forme doublement intéressante par son caractère exceptionnel, et il nous a paru intéressant, sur le conseil de nos Maîtres, d'en faire le point de départ de notre thèse.

J.R. PAUL, W.P. HAVENS, SABIN A.B. et PHILIP C.B. définissaient en 1945 l'ictère et l'hépatite sériques comme "une maladie provoquée par l'inoculation parentérale de sang total, de sérum ou de plasma, généralement prélevé chez un sujet supposé non ictérique, ou chez un donneur non reconnu atteint d'hépatite infectieuse". Cette hépatite sérique très vite fut différenciée de l'hépatite infectieuse qui, bien qu'en fait transmissible également par l'administration parentérale de sang ou de plasma, peut, en outre, être contractée par les selles, et par voie buccale, lors de l'ingestion d'aliments et surtout d'eau contenant le virus. Par la suite, il fut possible d'apporter pour les deux formes d'hépatite un élément séparatif capital, en faisant la distinction entre deux virus : A pour la forme infectieuse, B pour la forme d'inoculation.

Notre propos, n'est pas de faire de l'hépatite virale post-transfusionnelle une étude d'ensemble, mais de nous limiter plus particulièrement à cette forme gravissime, fulminante et mortelle que nous avons observée chez cette petite malade, et qui n'a été que rarement signalée, à notre connaissance exclusivement par des auteurs Anglo-Saxons. La question qui se pose en premier est relative à cette extrême gravité chez le nourrisson, alors que l'hépatite virale post-transfusionnelle apparaît très rarement au cours des premiers mois de la vie, comme si à la naissance l'enfant disposait de défenses efficaces : rareté qui s'oppose à la relative fréquence de l'hépatite sérique de l'adulte, mais dans ce cas l'évolution est le plus souvent bénigne, les complications ne survenant qu'à longue échéance. Autre contradiction troublante, l'hépatite infectieuse que l'on peut certes observer chez l'enfant ne prend habituellement pas ce caractère de haute gravité observé chez le nourrisson : l'Ecole Lyonnaise faisait récemment état de 109 hépatites infectieuses infantiles sans un seul décès.

Nous nous trouvons donc devant un problème intéressant à double titre : un intérêt pratique, car si elle est exceptionnelle l'hépatite post-transfusionnelle du nourrisson paraît d'une telle gravité qu'elle mérite que soient mises en oeuvre toutes les méthodes prophylactiques dont nous disposons actuellement ;

un intérêt dogmatique, car il s'agit de comprendre pourquoi le virus - ou, notion toute récente, l'antigène Australia - peut entraîner une évolution aussi dramatique dans certains cas, à savoir, essentiellement, dans les hépatites infantiles.

Le but de ce travail est donc de mieux comprendre ce comportement exceptionnel de certaines hépatites post-transfusionnelles chez le nourrisson. L'hépatite infectieuse ne retiendra notre attention que pour la différencier rapidement de l'hépatite transfusionnelle. Deux affections certainement proches parentes, bien que, dans l'état actuel des conceptions virologiques, dépendant de deux virus A et B. Mais le nombre des souches virales isolées dépassait la trentaine récemment avec des sérotypes différents. Aussi l'on put considérer comme un très grand progrès la découverte en 1961 par l'équipe de MAC LEAN de particules virales identifiables au microscope électronique. Bien des incertitudes demeurent cependant et l'on peut supposer que plusieurs souches antigéniques sont responsables de chaque type d'hépatite, l'infectieuse, la post-transfusionnelle. Un donneur ayant eu une hépatite infectieuse, ou porteur sain de son virus, peut déterminer une hépatite post-transfusionnelle : mais la phase virémique n'étant que de quinze jours, on peut se demander comment dans des conditions si défavorables de transmission, les hépatites post-transfusionnelles arrivent à être si nombreuses. Nous reprendrons plus loin cet important problème étiopathogénique.

Disons rapidement que l'hépatite infectieuse, contractée par voie orale, à partir de virus provenant de selles de malades infectantes, peut se présenter sporadiquement, ou en épidémie familiale, ou dans des collectivités, dans certaines régions.

Sur le plan épidémiologique, l'hépatite infectieuse est à rapprocher de la poliomyélite. Pour son pronostic, le grand risque est son évolution cirrhogène.

L'hépatite d'inoculation, qui nous occupe ici, est transmise d'homme à homme à la suite d'une transfusion sanguine, d'une plasmathérapie. La méthode des pools rassemblant des échantillons multiples de sang a grandement accru le risque qui pour certains auteurs a atteint 11 % et même 21 % des malades receveurs. VARAY rappelle l'hypothèse retenue par certains auteurs (POPPER) selon laquelle le virus B serait un ancien agent infectieux de la race humaine, parvenu à un stade symbiotique d'équilibre presque parfait avec son hôte, et sans doute transmis héréditairement par voie placentaire. Dans certains cas, les relations normales hôte-virus seraient troublées et la maladie apparaîtrait". La seule chose sûre est que la maladie se développe au rythme de l'extension des injections intra-veineuses (hépatite de la seringue) et des transfusions. Sans en discuter la valeur, la protection du sang vis-à-vis du virus hépatique est un véritable cauchemar pour les centres de transfusion sanguine".

Pour envisager tous les aspects de la question qui nous occupe ici, nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

Après un historique qui retracera la succession des faits d'observation et de recherche consacrés d'abord à l'hépatite épidémique, puis, de connaissance plus récente, à l'hépatite sérique nous présenterons notre observation, qui illustre bien ce que peut être la maladie lorsque chez le petit nourrisson elle prend une forme fulminante, diffuse, maligne ;

Nous envisagerons alors les formes anatomocliniques de l'hépatite post-transfusionnelle en général, incubation, symptomatologie, syndrome : biologique, anatomopathologie ;

Nous en étudierons l'étiopathogénie, fréquence, mode de transmission, virologie, et notion récente de la présence de l'antigène Australia dans le

sérum injecté : ce qui représente l'essentiel du diagnostic ;

Nous verrons alors que des moyens de prophylaxie ont été recherchés, avec des résultats variables, sélection du donneur, restriction des pools, élimination du virus, protection par la gamma-globuline ;

Nous terminerons avec le traitement, qui peut être efficace dans les formes bénignes donnant le temps d'agir, mais qui se trouve dépassé lorsque, comme chez notre petite malade, tout se joue rapidement en une inexorable et fatale évolution.

II. HISTORIQUE

On peut dire que l'hépatite épidémique a d'abord été observée en milieu militaire, dans toutes les armées en guerre à partir de 1812 ; mais étant donné le caractère rudimentaire de l'exploration biologique, on parlait d'ictères épidémiques.

Il fallut l'avènement puis la multiplication des méthodes de transfusion sanguine pour que la forme sérique apparaisse : elle fut identique dans les années 30 en Grande-Bretagne et décrite alors en tant qu'entité clinique : on la désigna sous le terme de "homologue serum jaundice", ictère par transfusion de sang homologue. Pendant et après la seconde Guerre Mondiale, étant donné le nombre croissant de transfusions opérées chez les blessés, utilisant surtout du plasma humain séché et dilué au moment de l'emploi, on put mener à bien des recherches approfondies, tant clinique que virologique, et distinguer les formes infectieuses, épidémiques, par contamination par voie buccale à partir de selles de malades, avec une incubation de 30 jours et une phase virémique très brève, et les formes post-transfusionnelles ou post-sériques, à virus B, transmissible à peu près uniquement par l'injection de sang ou de plasma, avec une incubation prolongée à 40-180 jours, une virémie persistant des semaines ou même des mois chez un malade souvent asymptomatique. Les deux types de maladies étaient considérés comme remarquablement similaires du point de vue clinique et histopathologique ; mais le problème se compliquait du fait que dans les deux cas, une hépatite anictérique pouvait se produire, identifiable seulement par les modifications des tests fonctionnels ; on ne peut trouver d'immunité

croisée entre les deux types d'infection.

Pour ce qui est de l'hépatite post-transfusionnelle chez le petit enfant, très vite on a pu être frappé par deux caractéristiques :

- son extrême rareté,
- son extrême gravité.

C'est à notre connaissance dans le rapport préparé en 1943 en Grande Bretagne par le Ministère de la Santé sur l'ictère par transfusion de sérum homologue, que fut signalé le premier cas d'hépatite chez une petite fille de dix mois, 71 jours après l'administration de sérum de convalescent de rougeole.

Puis en 1946, WOOD et BLACK ont publié l'observation d'un petit garçon de trois mois et demi, 61 à 101 jours après de multiples transfusions sanguines pour anémie néonatale, avec évolution mortelle. Puis en 1947 BRUYN put à son tour apporter un cas d'hépatite post-transfusionnelle après administration de sérum homologue chez un petit enfant de 15 semaines ; à la naissance, suspectant une érythroblastose foetale, on a fait une transfusion de 70 cc de sang total Rh-négatif. Après deux semaines satisfaisantes, l'enfant présente une chute érythrocytaire à 2.650.000 et un taux d'hémoglobine à 8,5 g. il est réhospitalisé et reçoit de nouvelles transfusions totalisant 220 cc. Ce n'est que plusieurs semaines plus tard qu'apparaît un ictère précédé de vomissements, d'émission d'urines foncées ; puis survient une éruption pétéchiqque généralisée, une hépatosplénomégalie considérable, des modifications biologiques en rapport avec l'état ictérique. Malgré un traitement de vitamines C et K par voie parentérale, d'extraits hépatiques crus par injections intra-musculaires, une réduction du temps de saignement de 15 à 5 minutes obtenue avec une amélioration temporaire, la mort survient brusquement en apnée. La vérification devait permettre de constater une nécrose subtotale des cellules hépatiques pratiquement autolysées.

En 1949, SCHMIDT et LEE devaient rapporter une observation très voisine de celle de BRUYN, concernant un petit garçon né à terme, mais traité

pour déshydratation, diarrhée, vomissements, par deux transfusions de sang total de 50 cc chacune, et par trois transfusions de plasma conservé de 75 cc, avec d'excellents résultats. Mais à l'âge de trois mois survient un ictère foncé, une raideur de nuque et des extrémités faisant penser à un syndrome méningé : l'évolution s'accélère, avec convulsions, opisthotonos, vomissements de sang, méloena, fièvre élevée, et malgré toutes les mesures mises en oeuvre, réhydratation, sulfadiazine, pénicilline, streptomycine intraveineuses, vitamine K, oxygène, l'enfant meurt en 18 heures.

La vérification anatomique permet de constater au niveau de la glande hépatique des altérations superposables à celles décrites par LUCKE dans une étude sur les épidémies d'hépatite dans les armées américaines entre 1942 et 1945, lorsque l'évolution a été fatale, à la suite d'administration de sérum homologue.

Bien que ces cas concernent évidemment des adultes, ils ont pu apporter de très intéressants éléments applicables aux hépatites post-transfusionnelles malignes du petit nourrisson, destruction massive du parenchyme hépatique, prolifération des canaux biliaires à la phase aiguë de la maladie, en outre présence d'images décrites par BOYCE, MAC FETRIDGE, LAFARE, LESCURE sous les noms de "néphrose cholémique et"néphrosé biliaire" (ces images seraient dues à l'accumulation de pigments biliaires au niveau du parenchyme rénal), de pétéchies multiples, d'hémorragies gastro-intestinales. Dans cette observation infantile de SCHMIDT, l'administration a trois reprises de plasma conservé et par deux fois de sang total 73 et 77 jours avant la mort permet de considérer qu'il y a eu une période d'incubation dans les limites de ce qui est observé en cas d'hépatite post-transfusionnelle : entre 60 et 135 jours pour les délais extrêmes, avec une moyenne d'environ 100 jours. Les prodromes gastro-intestinaux sont également fréquents.

Si les formes infantiles peuvent être considérées comme très rares, les formes d'hépatite post-transfusionnelle chez l'adulte deviennent de plus en plus fréquentes, à partir de la dernière guerre mondiale, au rythme même de la multiplication des transfusions de sang et de plasma. Dans les armées,

BEESON en 1943 décrivait l'ictère apparaissant un à quatre mois après des transfusions de sang ou de plasma ; GROSSMAN et collaborateurs précisait en 1945 les caractéristiques de l'hépatite post-transfusionnelle. LUCKE en 1944 puis en 1946, ne s'intéressant qu'à l'hépatite épidémique, donc non transfusionnelle, montrait la possibilité d'évolutions fulminantes et mortelles. A nouveau GROSSMAN, en 1946, insistait sur le risque d'ictère survenant après l'administration de plasma en stocks commercialisés. Nous avons vu plus haut que BRUYN en 1947, SCHMIDT et LEE en 1949, ont recueilli des cas infantiles, comme le firent la même année 1949 MOLOSHOK, KARELITZ et STRAUSS.

L'Ecole Lyonnaise apporte en 1955 deux études, l'une consacrée à l'hépatite post-transfusionnelle (ROUMIBUX), l'autre à l'hépatite néonatale (LASRY), ce qui cerne notre sujet sans le traiter directement. CHAPTAL, JEAN et Mme DOSSA en 1960 indiquent la possibilité de voir survenir une hépatite infectieuse (non post-transfusionnelle par conséquent) chez le nouveau-né et le nourrisson, infectés peut-être par voie transplacentaire, ce qui peut être considéré dans une certaine mesure comme une contamination sérique. Les travaux américains se multiplient traitant de l'hépatite transfusionnelle, mais ne mentionnant pas de cas pédiatriques : ALLEN et SAYMAN en 1962, HAMPERS et PRAGER en 1964, MOSLEY en 1965, REECE et BECKETT en 1966, TULLIS et collaborateurs en 1970 précisent la proportion d'hépatites post-transfusionnelles après utilisation de sang préalablement congelé. En France ce sont surtout les formes infectieuses qui sont étudiées, du point de vue épidémiologique, par CONSTANTINESCO et CAJAL en 1965, par CACHIN, en 1968 à propos de la virologie et de la prophylaxie, par THEIL, par SOULIER, par CHEVREL qui en 1969 opposent les deux formes étiologiques, contamination per os, inoculation en particulier par les transfusions de sang et de plasma. Dans le même temps, outre-Atlantique on cherche les moyens de prophylaxie, en traitant le plasma par les ultra-violets, sans résultats, par la propionolactone (LOGRIPPO et WOLFRAM 1964) ; BEVAN et collaborateurs en 1968 déterminent les taux d'immunoglobulines sériques dans le sang des donneurs et en calculent la fréquence des hépatites post-transfusionnelles ; une prévention du risque ictérique par la gamma-globuline est sérieusement envisagée. Mais une nouvelle orientation à partir de 1965 et les travaux princeps de BLUMBERG révèle la présence dans le sérum de malades atteints d'hépatites

infectieuse et post-transfusionnelle de particules pseudo-virales. BLUMBERG et collaborateurs arrivent ainsi à l'identification de l'antigène Australia et à l'établissement de ses relations avec l'hépatite virale. TASWELL, SHORTER, PONCELET et MAXWELL en 1970 publient les résultats obtenus par la recherche de cet antigène dans le sang des donneurs et les relations de sa présence avec l'apparition chez le receveur d'une hépatite post-transfusionnelle. GOCKE, GREENBERG et KAVEY en 1970 également affirment ce rapport entre antigène Australia et hépatite sérique. Il s'agit donc d'un progrès capital effectué dans le domaine de l'étiopathogénie de l'hépatite virale post-transfusionnelle. Il reste évidemment à en tirer des déductions pratiques sur le plan de la prophylaxie, et du traitement.

De cette rapide revue chronologique, se dégage l'impression d'une importance croissante occupée en pathologie hépatique et infectieuse d'un problème longtemps ignoré : l'hépatite post-transfusionnelle. Dans le cas particulier de la forme infantile, le problème gagne encore en intensité du fait du très sombre pronostic de cette complication heureusement exceptionnelle, des transfusions de sang et de plasma. A ce dossier nous verserons l'observation qui suit.

III. OBSERVATION

L'enfant C... Fariza, d'origine algérienne, est hospitalisée en septembre 1970, à l'âge de six semaines, pour un syndrome de déshydratation aiguë accompagné de vomissements et de diarrhée. Dans les heures qui suivent, surviennent des convulsions. On installe une alimentation parentérale, et en particulier une perfusion de 100 cc de plasma. L'enfant se rétablit et sort au bout de quinze jours en bon état général.

Elle est à nouveau hospitalisée le 9 décembre 1970, pour des urines foncées et des selles décolorées depuis quatre jours. Peu après l'entrée, on constate l'apparition d'un ictère modéré, généralisé, cutanéomuqueux. Cette triade suggère le diagnostic d'hépatite. L'état général est mauvais, avec une température à 36°5, une hypotonie, une prostration, des vomissements. Les examens complémentaires revenus le 10 décembre 1970 indiquent :

bilirubine totale	170 mg pour 1.000
" libre	100 mg " "
" conjuguée	70 mg " "
transaminases SGPT	1.000 unités
" SGOT	820 "
phosphatase alcaline	27 unités
Mac Lagan	35 unités
pigments biliaires	++

Numération formule sanguine :

globules rouges	4,420,000
globules blancs	31,700
neutro	20 %
éosino	2 %
monocytes	3 %
lymphocytes	75 %

Cholestérol : 1 g,20

On met en route un traitement associant :

celestene	40 gouttes
gardéna1	4 cg

On ne constate toutefois aucune amélioration de l'état général ; au contraire, l'hypotonie s'accroît, et un état de déshydratation apparaît.

Le 11 décembre 1970 on constate :

Sodium	139 mEq
Potassium	3,7 mEq
Chlore	102 mEq

La réserve alcaline est à 50 %.

Les protides sont à 50 pour 1,000

Au traitement précédent on ajoute 40 gouttes de Primpéran. L'alimentation par voie buccale est poursuivie. Mais la situation s'aggrave brusquement et rapidement le 14 décembre :

à 6 heures 30 l'enfant, très fatigué, refuse son biberon ; il présente des accès de pâleur, avec sueurs profuses, mouvements cloniques du côté gauche, hypotonie très accentuée. La température est à 38°3 ;

à 8 heures : le regard vide, l'enfant s'enfonce doucement dans le coma ;

à 10 heures : vomissements de sang noir, pauses respiratoires,

La peau est sèche, la déshydratation très intense. Les plaquettes sont à 206.000

Une numération formule sanguine donne :

globules rouges	4,150,000
globules blancs	14,200 dont
neutro	34 %
lympho	72 %

Le taux de prothrombine est à 10 %

Le temps de HOWELL est à 4'30" (T = 2'30")

Le temps de saignement est à 5'

Le temps de coagulation est à 7'.

On administre 100 cc de sang suivis de

500 cc de glucose isotonique avec

30 cc de glucose hypertonique

0,gr50 de chlorure de sodium

0,gr30 de chlorure de potassium

1 ampoule de vitamine K

1 ampoule de Dicynone

1/2 ampoule d'Hémocaprol

1/2 ampoule de Soludecadron

2 millions d'unités de pénicilline.

A 11 heures 30 survient une nouvelle hématomèse, l'enfant est sans réaction, tous les membres sont hypotoniques, des sécrétions s'écoulent par le nez et la bouche. Cette situation se prolonge jusqu'à la fin de l'après-midi, avec une respiration irrégulière marquée de pauses, quelques mouvements de jambes.

A 18 heures, l'état est très alarmant, la respiration est de plus en plus irrégulière, avec tirage important, hoquet, vomissements glaireux, jaunâtres, fétides.

Une glycémie faite en urgence donne 0,15 g pour 1.000

Une numération formule sanguine indique :

globules rouges	4.060.000
globules blancs	26.500
neutro	45 %
lympho	50 %

On administre 30 cc de glucose hypertonique.

A 19 heures l'enfant gémit sans arrêt, le teint est gris, les pauses respiratoires se poursuivent, l'hypotonie persiste. La température est à 39°5.

A 19heures45 surviennent des convulsions intenses, la température atteint 40°9 malgré l'algotropyl, les vessies de glace.

A 20heures45 l'enfant meurt en apnée, avec une température de 41°.

La nécropsie peut être réalisée et donne les renseignements suivants :

Constatations macroscopiques :

le foie pèse 109 grammes
la rate 27 grammes
le pancréas 7 grammes

Constatations histologiques.

Pancréas : sa structure est normale.

Rate : elle est très congestive, avec une très discrète sclérose de la pulpe rouge.

Foie : le parenchyme hépatique apparaît totalement détruit.

A l'examen histologique il n'est pas possible d'identifier d'autres structures que les canaux biliaires au sein de plages ne contenant plus aucune cellules visibles : seule persiste l'architecture réticulinique.

Les éléments nécrosés qui constituent les lobules ne sont pas davantage identifiables.

Il n'y a pas de collapsus rapprochant les uns des autres les espaces portes, ni aucun élément inflammatoire.

Conclusions de Monsieur le Professeur J. ROUJEAU :

Il s'agit donc bien d'une hépatite virale diffuse et maligne.

Nous ne pouvons que regretter que la rapidité de l'évolution ne nous ait pas permis de demander une étude immunologique en vue de la recherche de l'antigène Australia.

IV. FORMES ANATOMOCLINIQUES

Les cas pédiatriques sont trop peu nombreux pour qu'une étude anatomique et clinique de l'hépatite virale post-transfusionnelle puisse être faite en ne tenant compte que du très jeune âge des malades. Pour la durée de l'incubation, pour les manifestations cliniques, pour les signes biologiques, nous nous reporterons aux études consacrées aux hépatites virales post-transfusionnelles. Par contre, pour ce qui est de l'anatomopathologie riche surtout de documents nécropsiques, donc provenant des cas mortels, seules les observations concernant comme la nôtre des nourrissons seront utilisées : car cette évolution fulminante, diffuse, fatale, comporte des caractères très particuliers.

L'incubation est beaucoup plus facile à préciser dans les formes post-transfusionnelles que dans les formes infectieuses, encore que, pour les premières plusieurs transfusions de sang ou de plasma aient parfois été pratiquées : il devient alors difficile de déterminer laquelle a été contaminante. Il faut donc retenir deux dates, correspondant à la première et à la dernière transfusions, et situer le début de la virose dans la période qui les sépare.

L'étude épidémiologique faite en 1962 par ALLEN, ALTO et SAYDMAN porte sur 2.492 malades observés en une période de dix ans et totalisant 2.696 traitements transfusionnels, comportant chacun plusieurs administrations de sang, ou de plasma, ou des deux. La majorité des hépatites ont été apparentes entre le 30^e et le 60^e jour suivant la transfusion. Pour mieux préciser le délai, les auteurs ont considéré sur 189 cas d'hépatite, les

113 cas dans lesquels les transfusions s'étaient groupées en un espace de 48 heures : dans 51,3% des cas (58 cas) l'hépatite sérique est apparue avant le 60° jour après les transfusions. Dans 55 autres cas, pour lesquels les transfusions ont eu lieu en 10 jours, les symptômes se sont situés entre le 70° et le 140° jour ; dans six cas, après le 150° jour.

Dans le cas de BRUYN, les transfusions de sang total citraté ont été faites 101, 66, 64 et 61 jours avant le début des symptômes d'hépatite. Tous ces intervalles sont également compatibles avec la période d'incubation connue pour l'ictère de sérum homologue. Le cas rapporté en 1943 par le Centre de Santé Navale britannique relatif à une hépatite après injection de sérum de convalescent de rougeole a comporté une incubation de 71 jours. Dans le cas de WOOD et BLACK, le délai a été de 101 jours environ après des transfusions multiples, avec une incubation minimale de 61 jours (première transfusion). Dans le cas de SCHMIDT le délai a été de 73 à 77 jours. Chez notre petite malade, une unique perfusion de plasma avait été faite à l'âge de six semaines, l'ictère survenant deux mois et demi plus tard. L'Ecole Lyonnaise étudiant l'hépatite virale chez l'enfant, donne pour la forme spontanée due aux virus A une incubation allant de 15 à 45 jours ; pour l'hépatite d'inoculation, sérique, par virus B, une durée d'incubation de 60 à 160 jours.

Clinique

Des hépatites sériques expérimentalement provoquées chez des volontaires ont régulièrement montré une phase prodromique marquée de malaise, d'anorexie, de nausées et de vomissements, de myalgies et de céphalées. A l'examen clinique, on trouve généralement une légère sensibilité douloureuse à la palpation du foie, parfois une élévation thermique modérée. Ces symptômes rétrocedent habituellement au bout de cinq jours environ, l'intervalle de temps qui s'écoule jusqu'à ce que constitue le tableau d'hépatite virale post-transfusionnelle pouvant être soit totalement asymptomatique, soit marqué de poussées périodiques, récidivantes, de ces symptômes toujours discrets. Il existe des cas d'hépatites post-transfusionnelles anictériques, ce qui en complique le diagnostic. Une hépatite très modérée peut

persister pendant des mois, voire des années, sans être identifiée faute d'ictère ; celui-ci par contre est un bon signe d'appel qui éclaire le diagnostic. Mais il faut connaître son caractère inconstant, et ne pas refuser le diagnostic d'hépatite post-transfusionnelle lorsqu'il manque. Il faut alors utiliser la phase initiale toujours pré-ictérique, et la notion de perfusions de sang ou de plasma dans les anamnétiques récents. Pour FINKS et BLUMBERG, les signes évocateurs restent l'anorexie, les nausées, les vomissements, une gêne douloureuse abdominale en particulier dans le quadrant supérieur droit. Les épreuves fonctionnelles du foie vont confirmer l'impression clinique d'hépatite alors même que l'index ictérique est normal.

Chez le petit enfant, les formes malignes fulminantes ne comportent qu'une très brève période prodromique, quelques jours au plus, marquée de vomissements, de somnolence, de déshydratation, et rapidement d'un syndrome hémorragique, méloena, hématuries. Dans de tels cas l'ictère semble constant, de réalisation précoce et rapide.

Syndrome biologique : c'est celui de toutes les hépatites virales, qu'elles soient épidémiques ou d'inoculation, de l'adulte ou de l'enfance, de forme bénigne ou grave : simplement quantitativement les altérations seront accusées dans le cas d'une évolution maligne.

Le syndrome de rétention biliaire est caractérisé par une hyperbilirubinémie mixte, portant à la fois sur la bilirubine libre et, surtout, sur la bilirubine conjuguée ; parallèlement à la rétention sanguine, on trouvera des sels et pigments biliaires dans les urines ; les lipides totaux sont augmentés, le cholestérol total est abaissé, les phosphatases alcalines sont légèrement augmentées.

Le syndrome de cytolysé s'exprime par une élévation constante encore que d'ampleur variable des transaminases sériques glutamino-oxalacétiques SGOT, glutamino-pyruvique SGPT ; avec la nécrose massive qui caractérise les formes fulminantes malignes, la transaminasémie dépassera souvent 1.000 unités, en portant plus sur les SGPT que sur les SGOT, le rapport

SGOT
SGPT

qui est dans les cas normaux égal à 1 est ici abaissé. L'augmentation des transaminases oxalacétiques et surtout pyruviques représente le meilleur test diagnostique, en particulier en cas d'hépatite virale aiguë, toute nouvelle montée de ces taux, ou leur persistance élevées, indiquant une rechute ou une évolution des lésions cytolytiques.

Les autres activités enzymatiques du sérum, moins souvent recherchées, sont elles aussi augmentées : aldolase, 1 phosphofructo-aldolase, déshydrogénase isocitrique, ornithine-carbamyl-transférase qui serait plus sensible que les transaminases, ses taux étant plus spécifiques de l'hépatite virale. L'augmentation du fer sérique est constante, allant jusqu'à 200 mg/litre. La cytolyse se manifeste encore par d'autres signes biologiques qui ne sont pas encore régulièrement recherchés en pratique courante, élévation du taux sérique de la vitamine B 12, par libération hépatique, élévation de la polypeptidémie, élévation de l'amino-acidémie, élévation de l'ammoniémie dans ces formes gravissimes.

Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire est marqué avant tout par les troubles de la production des éléments de la coagulation sanguine, avec leurs redoutables conséquences cliniques. Tous les complexes prothrombiniques sont atteints et la vitamine K1 est impuissante à les remonter : c'est là l'intérêt du test de KOLLER. Plus leur chute est importante, plus l'hépatite est grave, et plus sombre est le pronostic. Et de plus cette atteinte est précoce, atteignant son maximum à la phase pré-ictérique.

L'insuffisance hépatocellulaire s'exprime également par la baisse des esters du cholestérol dans le sang, par une discrète hypo-albuminémie.

Le syndrome inflammatoire se caractérise par une élévation des gamma-globulines, entre 20 et 25% alors que les autres éléments de l'électrophorèse sont peu modifiés. L'inflammation entraîne des tests de floculation positifs :

réaction à la céphaline-cholestérol de HANGER, sensible et précoce.
réaction au thymol de MAC LAGAN, le plus spécifique,
réaction de floculation en 24 heures, voisine de MAC LAGAN,
réaction au chlorure mercurique de GROS,
réaction au rouge colloïdal de DUCCI.

Les fonctions hépatiques globales sont perturbées, B.S.P. clearance, transit de l'eau, galactosurie provoquée.

Anatomopathologie.

Dans les formes bénignes, la nécrose isolée, banale, ne modifie pas l'architecture lobulaire ; elle s'accompagne d'une régénération intense des hépatocytes. Les lésions mésenchymateuses sont essentiellement inflammatoires.

Dans les formes graves, fulminantes, la nécrose est massive, étendue, voire généralisée, faisant disparaître toute ordonnance trabéculaire : le foie est en état d'atrophie aiguë.

Les descriptions nécropsiques provenant d'hépatites fulminantes mortelles du petit enfant sont toutes superposables, et très analogues aux nôtres. A la coupe, on constate au niveau du foie une destruction étendue des cellules parenchymateuses, abolissant la structure lobulaire. Les veines centrales sont soit très dilatées, soit collabées, souvent entourées d'amas de globules rouges ou de pigments jaune brun. Les espaces sinusoides sont effacés pour la plupart, certains sont dilatés avec des vestiges de cellules hépatiques dégénérées. Les canaux biliaires sont le siège d'une grande prolifération, en particulier dans les régions périportales. Certains hépatocytes sont hyalinisés.

Au niveau des reins, on a décrit une dégénérescence tubulaire avec vacuolisation et oedèmes des cellules de revêtement tubulaires, avec oblitération des lumières, vaisseaux sanguins très dilatés, parfois quelques cylindres hyalins sont vus dans les tubes collecteurs.

Au niveau des poumons, les parois alvéolaires peuvent être épaissies, on encore hémorragiques. La pulpe splénique est le siège de petites hémorragies. La moëlle osseuse au niveau des côtes, du sternum, des vertèbres, est hyperplasiée avec une très forte activité hémopoïétique.

En somme, le tableau anatomopathologique est dominé par une destruction massive du parenchyme hépatique avec prolifération des canaux biliaires, un aspect de "néphrose", des pétéchies multiples, des hémorragies gastro-intestinales.

V. ETIOPATHOGENIE

Fréquence

L'origine post-transfusionnelle des hépatites infantiles par virus semble avoir été très rarement signalée. Sur 109 observations de l'Ecole Lyonnaise, aucun cas n'appartenait à cette variété étiologique, mais toujours à la forme infectieuse, spontanée, épidémique.

Si par contre on calcule la fréquence de l'origine sérique des hépatites virales chez l'adulte, on trouve une proportion relativement élevée parmi l'ensemble des malades transfusés. ALLEN et SAYMAN ont établi cette fréquence selon l'âge. Sur 100 hépatites virales post-transfusionnelles, 1,1 % seulement concernent des enfants de moins d'un an, 1,6 % des enfants de 1 à 9 ans, 3,7 % des jeunes de 10 à 19 ans, 3,7 % des adultes de 20 à 29 ans, 15,3 % des sujets de 30 à 39 ans, 19,7 % des transfusés de 40 à 49 ans, 24,8 % des sujets de 50 à 59 ans, 22,7 % des malades de 60 à 69 ans, et 7,7 % des sujets de plus de 70 ans. Quant à la mortalité, elle a été de 2,3 % des cas d'hépatite post-transfusionnelle, mais uniquement chez les sujets de plus de 40 ans, alors que la mortalité pour tous les transfusés est de l'ordre de 0,9 % pour cette catégorie d'âges.

SPURLING et VAUGHN avaient établi que sur 2.040 sujets, ayant reçu du plasma conservé, une hépatite sérique est apparue dans 7,3 % des cas alors que sur 1.284 sujets ayant reçu du sang total frais, aucune hépatite sérique n'a été notée. Nous aurons à revenir sur ces faits à propos de la prophylaxie de l'hépatite post-transfusionnelle.

Mode de transmission

L'hépatite d'inoculation peut se produire à partir d'une seringue infectée, mal stérilisée, ayant contenu un peu de sang souillé lors d'une injection précédente. Ce fut le cas lors de traitements en série utilisant un matériel insuffisamment stérilisé. Actuellement se répand l'usage des seringues et aiguilles individuelles à jeter après unique utilisation, ce qui va considérablement réduire un risque réel, signalé récemment également en pratique dentaire, puisque l'introduction de quantités très minimes, 0,01 - 0,001 ml de sérum ou de sang infecté introduites par voie parentérale, par effraction cutanée minime, peut suffire à provoquer la maladie. NICOLAU et CONSTANTINESCO sur 800 cas d'hépatite virale relèvent 566 fois soit 70,7 % dans les six mois précédents l'apparition de l'ictère des manoeuvres médicales, dont 27 % d'injections. IVAN de Bucarest, avait avancé le chiffre de 66,6 % de présomption d'inoculation dans les hépatites virales observées.

Il est évident que la transfusion sanguine et la plasmathérapie sont en définitive et de loin les causes les plus fréquentes de l'hépatite d'inoculation. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le risque est plus élevé avec le plasma qu'avec le sang, et qu'il augmente encore avec les plasmas provenant du brassage d'échantillons multiples : il atteint 11 % avec LEHANE, et même 21 % avec SBOROV (guerre de Corée). Mais étant donné l'extrême diffusion de la transfusion de sang, celle-ci est de très loin la cause majeure de l'hépatite d'inoculation ; sur les 538 cas colligés en une année par MOSLEY en 1965 aux USA, 90 % concernaient des sujets n'ayant reçu que du sang. Le risque de contamination s'accroît évidemment avec la répétition des transfusions, passant de 1,4 % pour un seul flacon, à 7,8 % pour vingt flacons (ALLEN et SAYMAN). Toutefois le risque n'est pas négligeable pour une transfusion unique - comme le prouve notre observation et la statistique de REECE et BECKETT réunissant plus de 800 cas d'hépatite virale sérique : 29 % des cas concernaient des sujets n'ayant reçu qu'une seule transfusion, ou dans 15 % des cas, un culot globulaire. MOSLEY, GRADY et ALLEN de leur côté relèvent des transfusions uniques dans 10 à 15 % de leurs hépatites post-transfusionnelles.

Il faut par ailleurs noter que la contamination par injection intra-veineuse de sang ou de plasma contenant le virus B est relativement facile à réaliser, puisqu'expérimentalement chez des volontaires elle a réussi avec une forte proportion, alors qu'elle échoue régulièrement par transmission orale.

Virologie

Entre les deux hépatites virales, type épidémique, spontané, type par inoculation, post-transfusionnel, il n'existe pas d'immunité croisée ; le virus A de la forme spontanée, infectieuse assure une certaine immunité qui n'est pas retrouvée ou tout au plus sous une forme brève et précaire, avec le virus B de l'hépatite par inoculation. Avant d'envisager plus en détail ce virus B de l'hépatite post-transfusionnelle, nous voudrions rappeler que la transmission trans-placentaire de la maladie est actuellement admise, voie qui pourrait alors être discutée dans les formes néonatales que nous étudions ici. Le virus B précisément serait le plus souvent en cause, mais les cas démonstratifs sont exceptionnels. LELONG et ALAGILLE penseraient que le virus maternel n'est contaminant que dans les cas où existent des lésions placentaires permettant sa traversée. Il faudrait une hépatite maternelle sévère, survenue dans les derniers mois de la grossesse, mais elle n'a pas été signalée dans les formes précoces qui nous occupent. On peut encore supposer que la mère ait été atteinte d'une hépatite anictérique méconnue, à l'origine de certaines hépatites néonatales sans cause décelable.

La méthode des inoculations a fourni des renseignements indirects sur les virus de l'hépatite, mais leur isolement a posé des difficultés et c'est actuellement davantage sur le plan antigénique que se portent les efforts, nous allons le voir. Dès 1952 HENLE avait réussi des cultures de tissu permettant l'inoculation du virus à des volontaires. MAC LEAN en 1961 puis RIGMTSEL, TAYLOR et MAC LEAN ont identifié au microscope électronique des particules virales d'un diamètre approximatif de 150 Angströms, isolées ou groupées en amas, en association étroite avec les éléments du ribosome déterminant une vacuolisation du cytoplasme cellulaire et une dégénérescence des mitochondries. L'inoculation à des volontaires a déterminé dans la majorité des cas une hépatite tantôt ictérique, tantôt anictériques, avec des

signes biologiques et histologiques caractéristiques. Les virus isolés dans ce cas appartenaient à plusieurs sérotypes, dont trois ont pu être définis. BUCHNER et SHREEVE en 1964 à partir des fèces de quatre malades atteints d'hépatite infectieuse ont isolé au microscope électronique des agglomérats de particules virales intra-cytoplasmiques, ayant déterminé des altérations cellulaires allant jusqu'à la nécrose.

JEZEQUEL et STEINER en 1966 ont précisé que trois des souches étaient sur le plan antigénique, du type Coxsackie et la quatrième un entéro-virus probable. MAC COLLUM fixe à la trentaine le nombre des souches virales isolées, mais les résultats des différents chercheurs ne coïncident pas entre eux. Il s'agit certainement de virus divers tant du point de vue physique qu'immunologique. Certains appartiennent à des familles bien individualisées, adéno-virus, réovirus, myxovirus, virus coxsackie et autres entéro-virus. D'autres n'ont pu être classifiées. "On ne peut considérer ces virus que comme des virus candidats à une responsabilité dans l'hépatite" (MAC COLLUM). On peut penser que plusieurs souches antigéniques peuvent être responsables de chaque type d'hépatite, et aussi se rappeler que d'autres infections virales bien définies : poliomyélite, virus neurotropes divers, ornithose, etc, peuvent occasionnellement donner lieu à une hépatite.

Sur le plan morphologique, à l'ultra-microscope on a décrit des différences entre virus A et virus B, ce que démentent bien des auteurs.

L'antigène Australia.

BLUMBERG en 1965 découvrit que le sérum sanguin de sujets ayant reçu un grand nombre de transfusions sanguines contenait un anticorps réagissant vis-à-vis d'un antigène. Celui-ci avait été initialement identifié dans le sérum d'un aborigène australien : d'où le nom d'Antigène Australia. Antigène rare dans le sérum d'une population non sélectionnée, mais plus fréquent en cas de leucémie, de lèpre lépromateuse, de Mongolisme et enfin dans les deux hépatites virales, tant infectieuses que post-transfusionnelles. On avait d'abord pensé que la présence de l'antigène Australia pouvait être utile dans le diagnostic d'une leucémie aiguë à son début. Mais il existe pour cet antigène une transmission familiale autosomique récessive, ce qui lui retire de la valeur.

Toutefois l'apparition de l'antigène dans la période d'incubation de l'hépatite post-transfusionnelle a incité à penser que l'antigène était en rapport avec le virus de l'hépatite, et dans le sérum antigénique on a pu observer la présence de particules pseudo-virales en microscopie électronique. Ces particules ont environ 200 Å de diamètre. L'antigène associé à l'hépatite est indiqué par l'abréviation HAA ou SH ; il a été détecté tout d'abord par immunoprécipitation en gel d'agar, mais plus récemment par la fixation du complément, méthode beaucoup plus sensible pour déceler la présence de l'antigène. Les particules d'allure virale paraissent en rapport étroit avec une hépatite de longue incubation, ou avec une hépatite sérique. Depuis 1965 un nombre important de travaux, surtout américains, ont permis d'élucider bien des aspects de ce passionnant problème. A la suite de BLUMBERG, PRINCE chercha à établir la présence de l'antigène Australia dans le sang des sujets atteints d'hépatite virale, mais aussi dans le sang des donneurs responsables de la transmission de la maladie. HIRSCHMAN en 1969 par ses recherches personnelles, confirmait les rapports entre apparition de l'antigène Australia dans le sérum humain, et l'hépatite. Pour lui, la présence de particules virales dans les sérums antigéniques indique que l'antigène est bien en relation avec le virus, et peut même être une fraction du virus hépatitique lui-même. La nature virale de l'antigène s'impose par sa stabilité, ses caractères structuraux.

Pour BARKER, tout semble prouver que la transmission de l'hépatite post-transfusionnelle est en liaison avec la transmission de ces particules virales contenant l'antigène Australia. En effet ces particules virales ont été retrouvées dans les substances suivantes dont l'injection peut précisément entraîner l'apparition d'une hépatite ; le plasma humain conservé en pools ; le sérum obtenu à la phase aiguë d'une hépatite chez un sujet ayant reçu des injections de plasma humain conservé en pools ; dans une préparation de thrombine humaine, dans un sérum prélevé chez un porteur de virus hépatique. L'antigène associé à l'hépatite, HAA, a été trouvé dans le sérum prélevé chez 61 sujets inoculés avec les substances précitées, et dont 38 devaient réaliser un tableau d'hépatite sérique. L'inoculation de dilutions de plasma conservé en pools a montré que l'hépatite sérique peut être transmise par ces matériaux contenant l'antigène associé à l'hépatite HAA en

quantités trop faibles pour être décelées par les techniques courantes. BARKER conclut que l'antigène HAA correspond au virus habituellement présent dans les hépatites à longue incubation, et dans les hépatites post-transfusionnelles, en particulier secondaires à la plasmathérapie. Il reconnaît que d'autres virus peuvent, éventuellement, être responsables d'hépatites à la suite de transfusions de sang dépourvu de l'antigène Australia, mais dans la très grande majorité des cas c'est à cet antigène qu'il faut attribuer l'hépatite virale post-transfusionnelle.

Les travaux de GOCKE, GRUMBERG et KAVEY, publiés en mai 1970, confirment cette manière de voir. La corrélation est évidente entre la présence de l'antigène Australia et l'hépatite post-transfusionnelle, survenue dans 22 cas sur 42, soit 60 % des cas si on y ajoute les trois sujets qui sans réaliser une hépatite ont néanmoins présenté l'antigène dans leur sang. A la suite des transfusions de sang ou de plasma 14 % des sujets receveurs ont présenté une réaction d'anticorps à l'antigène. Ce qui porte à 74 % la proportion des receveurs ayant répondu à l'inoculation de sang positif pour l'antigène Australia, par une hépatite post-transfusionnelle, ou par l'apparition d'anticorps en réponse à l'antigène. Il est ainsi démontré que l'utilisation pour les transfusions de sang contenant l'antigène Australia est nettement dangereuse. Il devient nécessaire de surveiller les donneurs dans ce sens, bien que les receveurs de sang dépourvu d'antigène Australia aient réalisé une hépatite virale dans 6 % des cas, proportion cependant inférieure, au quart ou au cinquième, de celle observée après transfusion de sang contenant l'antigène Australia.

Dans la même perspective de recherches, TASWELL a cherché à préciser la proportion des donneurs de sang contenant l'antigène HAA, et donc représentant pour les malades traités un danger réel d'hépatite. Il a eu recours au test d'immunodiffusion agargel appliqué à des échantillons de sérum provenant de donneurs hautement suspectés dans la contamination des receveurs. Chez ces 52 donneurs, la fréquence de l'antigène Australia HAA a été de 17 %. Cependant, comme la plupart des donneurs participaient à des transfusions comportant plus qu'une unité et reçues par des sujets chez qui une hépatite est ultérieurement apparue, environ 50 donneurs seulement peuvent

être suspectés d'avoir été des porteurs de virus d'hépatite. Les 16 donneurs positifs pour l'antigène HAA représentent approximativement 30 % des 50 porteurs possibles de virus hépatitique, soit une proportion sensiblement égale aux 33 % trouvés dans le groupe le plus hautement impliqué, celui des donneurs d'une seule unité. Cette proportion pourrait être faussement basse si le diagnostic d'hépatite du receveur n'a pas été exact ou si l'hépatite n'a pas été due à la transfusion sanguine. Cependant d'après le délai d'incubation, il semble que dans cette série il s'agissait bien d'hépatite post-transfusionnelle dans la plupart des cas. Mais cette proportion peut également être faussement basse si le donneur devient HAA négatif pendant le délai prolongé écoulé jusqu'à ce qu'un nouvel échantillon de sang du donneur soit obtenu pour un nouveau test. Il reste que dans le groupe des donneurs impliqués dans une hépatite du receveur, la fréquence de l'antigène HAA a été de 17 % soit 85 fois l'incidence de 0,2 % trouvée dans le groupe total de 13.049 donneurs normaux étudiés : chiffre qui concorde assez bien avec ceux trouvés par SCHULMAN, par PRINCE (1970) de 0,1 % et de 0,25 % dans des groupes de donneurs normaux, sans notion d'hépatite du receveur.

Toutefois l'étude de TASWELL montre qu'il y a de larges variations dans la fréquence de l'antigène HAA dans les différentes populations de donneurs de sang, variations étroitement parallèles à l'apparition des hépatites dans les populations correspondantes de receveurs. Il doit donc être possible d'établir pour chaque centre de Transfusion Sanguine le risque probable encouru à l'emploi du sang d'une population donnée ; étude qui doit être réalisable rapidement et avec des quantités relativement faibles d'anticorps réactifs. Lorsqu'on disposera de quantités plus importantes, il sera indiqué de procéder à des explorations de routine de tous les sangs des donneurs avec un test d'immunodiffusion sur agar-gel, ce qui permettra d'éliminer environ 30 % des porteurs de germes hépatitiques.

Ainsi, cette notion nouvelle d'antigène Australia non seulement apporte une intéressante orientation de l'étiopathogénie et de l'épidémiologie de l'hépatite virale post-transfusionnelle, mais encore permet d'utiliser un moyen de diagnostic de la maladie, et aussi ouvre des perspectives de prophylaxie de l'hépatite.

VI. PROPHYLAXIE DE L'HEPATITE VIRALE POST-TRANSFUSIONNELLE

Depuis que l'étiologie virale de l'hépatite post-transfusionnelle a été établie, divers moyens ont été mis en oeuvre dans le but de stériliser, si l'on peut dire, le sang du donneur et de le débarrasser d'un éventuel germe hépatitique.

Le geste le plus logique était la sélection des donneurs chez lesquels il aurait fallu pouvoir établir avec précision les anamnétiques et écarter tous les cas d'hépatites latentes ou anciennes, le virus pouvant persister dans le sang à la phase de convalescence. RAPPAPORT, BRUYN, pensent que ces enquêtes ne peuvent éliminer le donneur à la phase pré-ictérique, ou le porteur sain de virus hépatitique. Peut-être la recherche de la bilirubinurie, reflet d'une hyperbilirubinémie prolongée avant la phase ictérique, pourrait permettre la détection de donneurs dangereux. Ces données étaient émises en 1947 et depuis il semble que les méthodes aient quelque peu évolué. Mais dès cette époque, on avait remarqué que les vastes "pools" de plasma étaient plus dangereux que les quantités réduites à un unique donneur.

Vingt ans plus tard, en 1968, CACHIN écrivait que la meilleure prévention de l'hépatite post-transfusionnelle reste la sélection soigneuse des donneurs, l'élimination systématique de ceux qui ont présenté un ictère viral dans les années précédentes ou qui viennent d'être en contact avec un malade atteint d'hépatite. Mais demeurent les formes anictériques, et les porteurs sains.

C'est pourquoi sans doute on a préconisé d'une part la protection du receveur par l'administration de gamma-globuline, d'autre part le traitement du sang et du plasma par l'adjonction de divers stérilisants, U.V. compris.

Pour ce qui est de l'administration de gamma-globuline, ses effets sont très diversement appréciés. GROSSMANN en 1945 la jugeait efficace, DRAKE en 1954 émettait l'opinion contraire. MIRRICK sur une étude de plus de 1.500 malades ayant reçu une ou plusieurs transfusions, conclut que l'injection de 10 ml de gamma-globuline dans la semaine qui suit la transfusion, suivie d'une seconde injection un mois plus tard, diminue de façon significative le risque d'hépatite ictérigène : 1,07 % contre 3,89 % dans le groupe de témoins. Par contre, l'incidence des hépatites anictériques ne paraît pas modifiée.

Selon HOLLAND au contraire, l'injection pré-opératoire de gamma-globuline en chirurgie cardiaque n'a assuré aucune diminution des hépatites post-transfusionnelles. C'est à quoi sont arrivés également un groupe de chercheurs qui en octobre 1970 indiquent l'inefficacité de la gamma-globuline, même à dose plus élevée : 30 ml ; aucune différence n'a été notée par rapport à l'injection de placebo. En outre, l'incidence économique, chiffrée à plus de 50 millions de dollars par an, si tous les transfusés au nombre de 1,8 million recevaient des gamma-globulines est à considérer.

D'autres recherches en série ont porté sur la suppression du virus dans le sang des donneurs irradié aux rayons ultra-violets. Nous ne nous étendrons pas sur cette expérience, absolument et constamment négative. L'adjonction au plasma de propiolactone n'a pas non plus donné de résultats.

HINMAN en 1969 disait n'avoir observé aucun cas d'hépatite virale chez 110 malades ayant reçu des transfusions de globules rouges préalablement soumis à congélation, lavage, déglycérolisation, et remis en suspension dans une solution d'albumine. En même temps dans un groupe témoin de 104 malades, quatre hépatites virales sont apparues dans le délai de six mois de traitement. Cependant TULLIS et HINMAN pensent que ces résultats ne

doivent être interprétés qu'avec précaution. Des méthodes de congélation et de lavage pratiquées par d'autres auteurs n'ont pas eu ces résultats.

Dans une toute récente publication (octobre 1970) TULLIS et HINMAN décrivent en détail leur méthode de sélection des donneurs, de congélation, de déglycérolisation, de centrifugation, de resuspension et de conservation, qui leur a permis d'éviter toute hépatite virale avec 1.682 flacons ainsi préparés, alors que les receveurs de plasma témoin ont présenté une hépatite ictérique dans 2,3 cas sur 1.000 et une hépatite anictérique dans 6,8 cas sur 1.000. La conservation à froid des globules rouges, la préparation extemporanée d'une suspension dans une solution colloïde tamponnée, comporteraient beaucoup moins de risques d'hépatite d'inoculation, que l'emploi de ces mêmes érythrocytes en suspension dans le plasma dont ils avaient été initialement séparés.

Il semble bien que la recherche de l'antigène Australia dans le sang du donneur apporte un moyen réellement efficace pour la prophylaxie de l'hépatite virale post-transfusionnelle. L'antigène Australia peut déjà être facilement et rapidement décelé dans le sérum de tout donneur ; des techniques simplifiées sont en vue. Sans que l'élimination des donneurs positifs assure l'éradication totale de l'hépatite post-transfusionnelle nous avons vu que sa fréquence sera certainement sensiblement abaissée.

Mais que ces très sensibles techniques immunologiques ne nous fassent pas perdre de vue les mesures de bon sens telles qu'une hygiène rigoureuse du matériel, et plus encore que l'emploi d'aiguilles, et même de seringues et de flacons individuels, à jeter après un seul usage, et qui dès maintenant ont considérablement réduit ce que l'on a dû appeler l'ictère de la seringue.

VII. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Dans la forme fulminante maligne de l'hépatite virale en particulier chez le nourrisson, on ne dispose que peu de temps pour entreprendre les différents examens susceptibles d'établir un diagnostic de certitude, et ce sont dans les quelques observations de cette sorte les documents nécropsiques qui permettent d'affirmer avec certitude la nécrose diffuse du foie et l'atteinte généralisée des diverses structures. On se trouve devant un syndrome biologique dominé par un déficit prothrombinique, une élévation des transaminases, élément décisif, une augmentation des gamma-globulines sériques, des tests hépatiques de floculation perturbés.

La dégradation rapide de l'état général, la déshydratation, les manifestations neurologiques, convulsions, opisthotonos, ont fait parfois penser à un syndrome méningé, comme dans le cas de SCHMIDT et collaborateurs. Mais la ponction lombaire est normale. Les hématuries, le méloena, l'ictère cutanéomuqueux, les selles claires, les urines foncées, l'hyperleucocytose, et surtout la notion d'antécédents de transfusions de sang et plus encore de plasma, ont plus ou moins rapidement permis de penser au diagnostic d'hépatite virale.

C'est finalement l'évolution fatale et la vérification anatomique qui ont, dans les cas publiés, permis d'affirmer avec certitude l'hépatite virale post-transfusionnelle. On peut penser qu'à l'avenir, la notion nouvelle de l'antigène Australia apportera un élément de plus lors de l'établissement de l'étiologie de l'hépatite du petit enfant.

Quant au traitement, il demeure jusqu'ici purement symptomatique : vitamine K pour tenter, sans succès il faut le reconnaître, de juguler le syndrome hémorragique, protection antimicrobienne antibiotique, oxygénothérapie, ACTH corticothérapie, rien n'a enrayé l'évolution inexorable de ces formes fulminantes.

Ainsi l'hépatite virale post-transfusionnelle du petit nourrisson, heureusement exceptionnelle, paraît encore au-dessus des ressources de nos thérapeutiques. C'est donc là une raison supplémentaire pour que tous les efforts soient faits en direction de la prévention de tels accidents : limitation dans toute la mesure du possible des transfusions sanguines dans le premier âge, et plus particulièrement des transfusions de plasma en pools ; intensification des méthodes de sélection des donneurs, avec maintenant la notion immunologique nouvelle de la présence éventuelle, dans leur sang, de l'antigène Australia. Mais une fois déclenché le processus inexorable de l'hépatite fulminante maligne, il faut reconnaître notre actuelle incapacité à en freiner le cours ...

VIII. CONCLUSIONS

I. Nous venons de recueillir l'observation d'une hépatite virale présentant chez un petit enfant de cinq mois une évolution fulminante maligne. La notion d'une transfusion de 100 cc de plasma à l'âge de six semaines, lors d'un syndrome de déshydratation aigue, nous incite, devant le tableau clinique, biologique et nécropsique, à considérer l'étiologie post-transfusionnelle comme pratiquement certaine.

II. Alors que l'hépatite virale épidémique, l'ictère infectieux sont bien connus depuis de longues années, la forme post-transfusionnelle s'est affirmée seulement au cours de la dernière guerre. Son apparition chez les transfusés est relativement fréquente, mais il s'agit dans la grande majorité des cas de formes évoluant sur un mode bénin, la complication majeure, la cirrhose, demeurant relativement rare. La mortalité est faible, et morbidité et mortalité chez l'enfant semblent exceptionnelles. Dans la littérature médicale mondiale, nous n'avons retrouvé que quelques cas superposables au nôtre : si bien que leur étude s'appuie forcément sur des notions établies chez l'adulte et donc assez différentes de celles des observations pédiatriques.

III. On a pu établir que le risque d'hépatite virale était plus grand avec le plasma surtout en pool qu'avec le sang total. La microscopie électronique a permis d'identifier avec une fréquence accrue dans le sang des donneurs supposés responsables d'hépatites chez les receveurs des "virus-like particles" et l'immunologie a établi la réalité d'un antigène dit Australia lié avec un grand nombre d'hépatites post-transfusionnelles.

Toutefois les recherches actuelles montrent une certaine marge de non-spécificité, puisque des hépatites virales se produisent encore en dehors de l'intervention de l'antigène Australia, une trentaine de virus non hépatitiques dans le sens strict du terme pouvant provoquer la maladie. Il n'en reste pas moins que la recherche systématique de l'antigène Australia dans le sang des donneurs et des receveurs atteints d'hépatite doit pouvoir faire avancer notablement la prophylaxie et le traitement de la maladie.

IV. La stérilisation des sangs de transfusion reste difficile : échec des rayons ultra-violets, difficultés dans l'emploi des antibiotiques virostatiques, complexité de la méthode de congélation récemment proposée ; la protection des receveurs par la gamma-globuline est inconstante, et de réalisation économique pratiquement impossible.

V. Pourtant la prévention, dans les formes pédiatriques fulminantes, reste le seul espoir, puisque les mesures symptomatiques utilisées à ce jour ont été sans effet, et que les moyens étiologiques nous font encore défaut ...

Vu, le Président de Thèse
Professeur R. MANDE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur BAUMAN

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- I. ALLEN J.G. , SAYMAN W.A.
Serum hepatitis from transfusions of blood
Journ. Am. Med. Assoc. 30 juin 1962 180 p. 1079-1085
2. BARKER L/F/, SHULMAN R., MURRAY R., HIRSCHMAN R.J., RATNER F.,
DIEFENBACH W.C.L., GELLER H.M.
Transmission of serum hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 2 mars 1970 211 p. 1509-1512
3. BEESON P.B.
Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood
or plasma
Journ. Am. Med. Assoc. 1943 121 p. 1332-1335
4. BEVAN G., TASWELL H.F., GLEICH G.J.,
Serum immunoglobulin levels in blood donors implicated in trans-
mission of hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 1968 203 p. 38-40
5. BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I., LONDON W.T.
Australia Antigen and hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 10 mars 1969 207 p. 1895-1896
6. BRUYN H.B.
Homologous serum hepatitis following transfusion in an infant
Journ. Pediatrics 1947 31 p. 60-69
7. CACHIN M.
Les hépatites virales : épidémiologies, virologie, prophylaxie
Presse Med. 16 mars 1968 76 p. 619-622

8. CHAPTAL J., JEAN R., DOSSA Mme D.

Les ictères par hépatite infectieuse du nouveau-né et du nourrisson
Revue Intern. Hépatol. 1960 10 p. 169-184

9. CHEYNET G.

Evolution de 109 hépatites chez l'enfant observées en 9 ans
(1957-1966)
Thèse de Lyon 1966

10. CHEVREL B.

L'hépatite épidémique. Données récentes
Presse Méd. 6 septembre 1969 77 p. 1254

11. CONSTANTINESCO M., CASAL N., BIBERT-MORAIANA S., ZAVATE O.

Recherches épidémiologiques sur l'hépatite virale
Presse Méd. 6 nov. 1965 73 p. 2665-2668

12. GOCKE D.J., GREENBERG H.B., KAVEY N.B.

Corrélation of Australia Antigen with post-transfusion hepatitis
Journ. Em. Med. Assoc. 4 mai 1970 212 p. 877-879

13. GROSSMAN E.B., STEWART S.G.

Post-transfusion hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 1945 129 p. 991-994

14. GROSSMAN C.M., SAWARD E.W.

Homologous serum jaundice following administration of commercial
pooled plasma
New Engl. Journ. Med. 1946 234 p. 181-188

15. HAMPERS C.L., PRAGER D., SENIOR J.R.

Post-transfusion anicteric-hepatitis
New Engl. Journ. Med. 1964 271 p. 747-750

16. HIRSCHMAN R.J., SHULMAN N.R., BARKER L.F., SMITH K.O.

Virus-like particles in sera of patients with infectious and
serum hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 2 juin 1969 208 p. 1667-1670

17. LASRY H.
L'hépatite néonatale
Thèse de Paris 1955
18. LOGRIFFO G.A., WOLFRAM B.R., RUPE C.É.
Human plasma treated with ultra-violet and propiolactone.
Six-year clinical evaluation
Journ. Am. Med. Assoc. 7 mars 1964 187 p. 722-726
19. LUCKE B.
The pathology of fatal epidemic hepatitis
Am. Journ. Pathol. 1944 20 p. 471-477
20. LUCKE B., MALLORY T.
The fulminant form of epidemic hepatitis
Am Journ. Path. 1946 22 p. 867-877
21. MOLOSHOK , KARELITZ S., STRAUSS L.
Homologous serum hepatitis in infants and children
Pediatrics 1949 3 p. 651-666
22. MOSLEY J.W.
The surveillance of transfusion-associated viral hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 1965 193 p. 1007-1010
23. REECE R.L., BECKETT R.S.
Epidemiology of single unit transfusion
Journ. Am. Med. Assoc. 1966 195 p. 801-806
24. ROUMIBUX P.
L'hépatite post-transfusionnelle
Thèse de Lyon 1955
25. SCHMIDT E.C.H., LEE C.H.
Fatal homologous serum hepatitis in a young infant. Case report
with necropsy studies
Journ. of Pediatrics 1949 34 p. 226-231

26. SOULIER J.P.

L'hépatite épidémique. Données récentes
Revue de la Transfusion Sanguine 1969 12 p. 45-60

27. TASWELL H.F., SHORTER R., PONCELET T.K., MAXWELL N.G.

Hepatitis-associated antigen in blood donor population.
Relationship to post-transfusion hepatitis
Journ. Am. Med. Assoc. 5 oct. 1970 214 p. 142-144

28. THEIL P.

Les hépatites virales
Presse Méd. 28 juin 1969 77 p. 1145-1148

29. TULLIS J.L., HINMAN J., SPROUL M.T., NICKERSON R.J.

Incidence of post-transfusion hepatitis in previously frozen blood
Journ. Am. Med. Assoc. 26 oct 1970 214 p. 719-723

30.

Prevention of post-transfusion hepatitis by gamma-globulin
Journ. Am. Med. Assoc. 5 oct. 1970 214 p. 140-142

